

Alzheimer Hastalığının Gelişimsel Sürecinde ve Tedavisinde Potansiyel Öneme Sahip Tıbbi Bitkiler ve Fitokimyasallar

Medicinal Plants and Phytochemicals of Potential Importance in the Developmental Process and Treatment of Alzheimer's Disease

Sevgi GEZİCİ^{1*}
ORCID: 0000-0002-4856-0221
Nazim SEKEROGLU²
ORCID: 0000-0002-0630-0106

¹Gaziantep University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology and Genetics, Gaziantep, Turkey

²Gaziantep University, Faculty Science and Literature, Department of Biology, Gaziantep, Turkey

Corresponding author:

Sevgi Gezici
Institutional Address: Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Gaziantep University, 27310, Gaziantep, Turkey
Tel: +90 537 634 80 61
Email: sevgigezici@gantep.edu.tr ; drsev-gizezici@gmail.com

Received date : 25. 10.2021
Accepted date : 09.05.2022

Doi: [10.52794/hujpharm.1014770](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1014770)

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH), hafıza kaybı ve bilişsel bozulma ile kendini gösteren, demansa neden olan nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nda gözlenen demansın şiddeti ve dolayısıyla başlangıcı, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak bireyler ve toplumlar arasında farklılık göstermektedir. AH ve diğer nörodejeneratif hastalıklarla mücadelede çok yönlü terapötik stratejiler uygulanmasına rağmen, başarı sadece semptomatik tedavi ile sınırlıdır. AH'nın başlangıcını veya ilerlemesini erteleyebilecek terapötik müdahaleler, hastalığın prevalansının azaltılmasına önemli ölçüde katkı sağlayacaktır. Bu bağlamda, tarihsel süreçlerden bu yana hafızanın güçlendirilmesi ve demans gelişiminin engellenmesi ile ilgili diğer komplikasyonlar için tıbbi bitkilerden yararlanılmıştır. Yapılan çalışmalar, günümüzde de tıbbi bitkiler ve bunlardan elde edilen fitokimyasalların, AH'nın tedavisinde potansiyel öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen; anti-enflamatuvar, anti-amiloidojenik, anti-kolinesteraz, hipolipidemik ve antioksidan etkiler dahil olmak üzere geniş farmakolojik aktivite yelpazesi ile, bitkilerin farklı kısımları içerdikleri polifenoller (flavonoidler, tanenler), lignanlar, triterpenler, steroller ve alkaloidler gibi birçok değerli fitokimyasal bileşikler sayesinde ilaç geliştirme çalışmaları için güçlü bir rezervuardır. Sunulan makalede, AH'nın seyirinin yavaşlatılmasında ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde farmakolojik alanda umut vaat eden çeşitli bitkiler ve bunlardan izole edilen fitokimyasallar, etki mekanizmaları ile birlikte derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, bilişsel bozukluk, Amyotrofik Lateral Skleroz, tıbbi bitkiler, fitokimyasallar

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that causes dementia, characterized by decline in memory and cognitive impairment. The severity and therefore the onset of dementia observed in AD varies between individuals and populations, depending on genetic and environmental factors. Despite the application of versatile therapeutic strategies to overcome AD and other neurodegenerative diseases, success is only limited to symptomatic treatment. Therapeutic interventions that can delay the onset or progression of AD will significantly contribute to reduce the prevalence of the disease. In this respect, medicinal

plants have been used for memory enhancement and other complications related to dementia since ancient times. Researches reveal that medicinal plants and phytochemicals obtained from them have potential importance in the treatment of AD. Although the mechanisms of action have not been completely elucidated; different parts of plants, containing many valuable phytochemical compounds such as polyphenols (flavonoids, tannins), lignans, triterpenes, sterols and alkaloids with a wide range of pharmacological activities, including anti-inflammatory, anti-amyloidogenic, anticholinesterase, hypolipidemic and antioxidant effects, are potent resources for drug development studies. In the presented review, a variety of plants and phytochemicals, which show promising effects in the pharmacological field for decreasing the progression of the disease and the development of effective treatment strategies for AD have been summarized with their mechanism of action.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive impairment, Amyotrophic Lateral Sclerosis, medicinal plants, phytochemicals

Giriş

1907'de ilk olarak Alois Alzheimer tarafından tanımlanan Alzheimer hastalığı (AH) başlangıçta özellikle kısa süreli hafızayı etkileyen sonraları ise dil, ruh hali, hareket ve fizyolojik işlevleri de etkileyen bir bozukluk olarak ifade edilmiştir. Alzheimer hastalığının ilerlemesiyle birlikte hafıza bozukluğu, kelime anlama yeteneğinin kaybı, kas koordinasyonunu içeren karmaşık görevleri yerine getirememesi (banyo, giyinme, yemek yeme gibi), tanıdık nesnelere kullanma becerilerinde azalma, normal aktiviteleri planlama ve yürütme becerisindeki kayıplar gibi günlük işlemlerde önemli sorunlara neden olmaktadır. Meydana gelen bu sorunlar kademeli olarak başlamakta ve hastalığın seyrine göre zamanla daha şiddetli bir hal alabilmektedir [1,2].

Dünya genelinde görülen demans çeşitleri arasında Alzheimer hastalığı en yaygın olanıdır ve genel nüfus baz alındığında görülme sıklığı nüfusun yaklaşık %10'unu kapsamaktadır. Hastalığın prevalansının yaş arttıkça yükseldiği ve 85 yaş üzeri bireylerde %45'lere ulaştığı belirlenmiştir. AH kaynaklı ölümler 65-69 yaş aralığında %0,4 iken; 85-90 yaşlarında %10'lara ulaşmaktadır. Ölümlerin yanı sıra, hastalığın görülme sıklığının da 85-90 yaş üstü bireylerde ciddi oranda artış gösterdiği rapor edilmiştir. Prevalans çalışmaları, AH'nin başlangıcını erteleyebilmenin hastalık prevalansını önemli ölçüde azaltacağını göstermiştir [3,4].

ABD'de altıncı önde gelen ölüm nedeni olan Alzheimer hastalığı; aileler, bakıcılar ve sağlık sistemi üzerinde çok büyük bir duygusal ve finansal yük oluşturmaktadır. Projeksiyonlar, yerli ve dünya nüfusu yaşlanmaya devam ettikçe bu yükün artacağını göstermektedir. Türkiye İstatistik Kurumu 2013 yılı verilerinde, hastalık nedeniyle meydana gelen ölümler yaklaşık 9 bin iken; bu rakam 2017 yılında yaklaşık 13

bin civarına yükselmiştir [5]. Hastalığın prevalansında da dünya genelinde çok hızlı artışlar gözlenmektedir. Dünya'da şu anda 55 milyona yakın AH'si olduğu bilinmekle birlikte, bu rakamların gelecek yıllarda artarak devam edeceği ve 2050 yılı itibarıyla 139 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [1,4].

AH'nin prevalansını ve insidansını etkileyen en önemli faktör, yaş olmakla birlikte; genetik özellikler, eğitim, cinsiyet, kafa travması hikayesi, kardiyovasküler hastalık öyküsü, kanser, diyabet, depresyon, beslenme alışkanlıkları, kötü kolesterol, sigara ve alkol kullanımının hastalık gelişimini tetiklediği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan insan genetik çalışmalarıyla, özellikle hastalık gelişimine neden olan veya hastalık riskini artıran çok sayıda mutasyon tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra, hücresel çalışmalar ve hayvan model sistemleri de hastalığın ilerlemesi ile ilişkili sayısız patofizyolojik mekanizma hakkında bilgi sağlamıştır. Alzheimer hastalığının nörobiyolojisini anlamada son zamanlardaki büyük ilerlemelere rağmen; rasyonel olarak tasarlanmış tedavilerin henüz sınırlılıkları devam etmektedir [4,6,7].

Nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı, temel olarak kolinerjik düzensizlik ve amiloid birikim kaynaklı olup; hastaların beyinlerinde temel olarak 2 karakteristik özellik görülmektedir: (1) amiloid-beta (A β) öncüllerinin kırılmasıyla sentezlenen bir peptit olan A β 'nin hücre dışı senil plaklarda birikimi, (2) nöronların sitoplazmasında, mikrotübüler ilişkili proteinin değiştirilmiş bir formundan oluşan yoğun anormal nörofibriller yumaklar. Hastalarda azalmış asetilkolin (ACh) nörotransmitter seviyesi geri dönüşümü mümkün olmayan nöron kaybına yol açmaktadır. ACh seviyesindeki düşüş, beynin işleyişini ve fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Alzheimer hastalığına neden olan ve doğal olarak sorumlu olan asetilkolinesteraz (AChE) enzimidir. AChE enzimini inhibe ederek, hücrelerdeki ACh seviyesinin güvenli bir sı-

nırda tutulabilmesi mümkündür. Bu sebeple; kolinerjik antagonistler ihtiva ettiği bilinen, sentetik kimyasallar veya doğal bileşikler anti-Alzheimer ilacı olarak tasarlanabilmektedir [3,8-10].

Tıbbi bitkilerin ve bunlardan izole edilen doğal bileşiklerin yani 'fitokimyasallar'ın, Alzheimer hastalığının ayırt edici özelliği olan oksidatif stres ve nöroinflamasyona karşı koruyucu etkiye sahip oldukları ortaya konulmuştur. Bilimsel araştırmalar doğrultusunda, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesini önlemek ve hastanın yaşam kalitesini artırmak amacıyla, metabolik olarak farklı mekanizmalar ile etkinlik gösteren nöroprotektif doğal bileşiklerin kullanımına yönelik artan bir trend söz konusudur [7,11-14]. AH'nın patolojisi ile ilişkili olan ve tamamlayıcı tıp alanında dünyada umut vaat eden çeşitli tıbbi bitkiler ve bunların ihtiva ettikleri biyoaktif bileşikler, biyolojik ve hücre-sel aktiviteleri ile birlikte bu derlemede sunulmuştur.

Alzheimer Hastalığı ve Moleküler

Patolojisi

Nörodejeneratif bozukluklar, yaşlanma ile birlikte çevresel ve genetik faktörlerin kombine etkilerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Alzheimer hastalığı, ilerleyici ve kompleks bir nörodejeneratif bozukluk olarak karakterize edilmekte ve yaşlılarda demansın önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir. AH, β -amiloid öncü proteinlerin (APP) mutasyonu ve proteolitik enzimler için bir presenilin kodlayan genin duplikasyonu nedeniyle artmış nörofibriler yumaklar ve β -amiloid seviyesi durumudur [15]. Beyin nörodejenerasyonu ve β -amiloid ($A\beta$) birikimi, AH riski taşıyan bireylerin tanımlanması için biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır. Bilişselliğin azalmasına ve hafıza kaybına yol açan AH, bireylerde belirgin klinik semptomlar gözlenmeden uzun süre ilerlemeye devam etmektedir. Başlangıçta beyinin normal fonksiyonlarındaki değişikliklerle başlayan AH, ilerleyen süreçlerde yeni bilgileri pekiştirmek zor olduğu için yeni hatıralar oluşturamama ve unutkanlığa yol açmaktadır. Hastalık, kolinerjik aktivite eksikliği ve strese bağlı inflamasyonun takip ettiği plak oluşumu ile karakterizedir. Mikroglia'daki herhangi bir değişikliğin nedeni, bilişsel yaşlanma ve Alzheimer hastalığı riski artmaktadır [6,7].

AH ve demanstan muzdarip birey sayısı; artan nüfus ve yaşlanma gibi birçok faktör nedeniyle küresel

olarak her geçen gün artmaktadır. Bu sayının 1990 yılından 2016 yılına kadar iki katına çıktığı ve şu anda tahmini olarak 40-50 milyon insanın demanstan etkilendiği bildirilmektedir. Nörolojik bozuklukların nedeni olduğu toplam ölümlerin %12'sinin yaklaşık %2,5'ini Alzheimer hastalığı ve demans kaynaklı ölümler oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, 1990 ile 2016 yılları arasında demansa bağlı ölümlerin oranı %148 artarak beşinci en büyük ölüm nedeni olmuştur. Her yıl 7,7 milyon yeni vaka ile, 2050 yılına kadar 85 kişiden birinin Alzheimer hastalığı veya diğer bunama biçimlerinden muzdarip olacağı tahmin edilmektedir. AH, %25-50 kat yüksek prevalans oranıyla gençlere göre yaşlılarda daha yaygındır. Erken teşhis ve uygun tedavinin uygulanması, artan AH insidansını azaltmaya yönelik en etkili strateji olarak önerilmektedir. Yaşlanma en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmekle birlikte; yaşam tarzı, genetik faktörler (ör: apolipoprotein E ϵ 4 alleli, presenilin genlerinde mutasyon), oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, sigara ve alkol AH için önemli risk faktörleri arasındadır [7,14-17]. AH'nın çok yönlü moleküler patofizyolojisi Şekil 1'de özetlenmiştir.

Alzheimer hastası olguların beyin görüntüleri, sinir hücrelerinin sağlıklı bireylere göre farklı yapılarla sahip olduğunu ortaya koymuştur (Şekil 2). Beyin görüntüleri, AH'nın birincil belirteci olan hiperfosforile tau proteininin (nörofibriler yumak oluşumu) aglomerasyonunun yanı sıra; beyinde nöronların kaybına yol açan beyinin gri maddesindeki β -amiloid birikintileri ile karakterizedir [2]. Bu durum sonuç olarak, Alzheimer hastalığına yol açan bilişsel bozulmaya neden olmaktadır. β -Amiloid birikimi, immün hücre infiltrasyonunu aktive ederek enflamasyona neden olmaktadır. Bu, sadece hücre iletişimini engellemekle kalmayıp, aynı zamanda bilişsel bozulmaya ve nöronal hücre ölümüne de yol açmaktadır. Butirikolinesteraz (BChE), AChE ve β -amiloid sekretaz-1 (BACE-1), Alzheimer hastalarının beyinlerindeki β -amiloid plakların birikmesi ile ilişkili enzimlerdir. Presenilinler (PSEN I, PSEN II) ve APP gibi genlerdeki mutasyonlar, AH'nın erken başlangıcında yer alan genetik faktörler iken; β -amiloid oluşumuna yol açan apolipoprotein E (APOE) geninin aşırı ekspresyonu, AH'nın gelişiminde en önde gelen genetik risk faktörü olarak kabul edilmektedir [14-16]. Mitokondrielerde, redoks aktif metaller, yüksek seviyelerde hidrojen peroksit üreten ve oksidatif hasara neden olan oksidatif tepki elemanları ile etkileşime girmektedir. Hastalığın erken evresinde β -amiloid ve tau protein birikimi bu hasarı telafi



Şekil 1. Alzheimer hastalığının çok yönlü moleküler patolojisi (Cooper ve Ma, 2017'den revize edilmiştir).

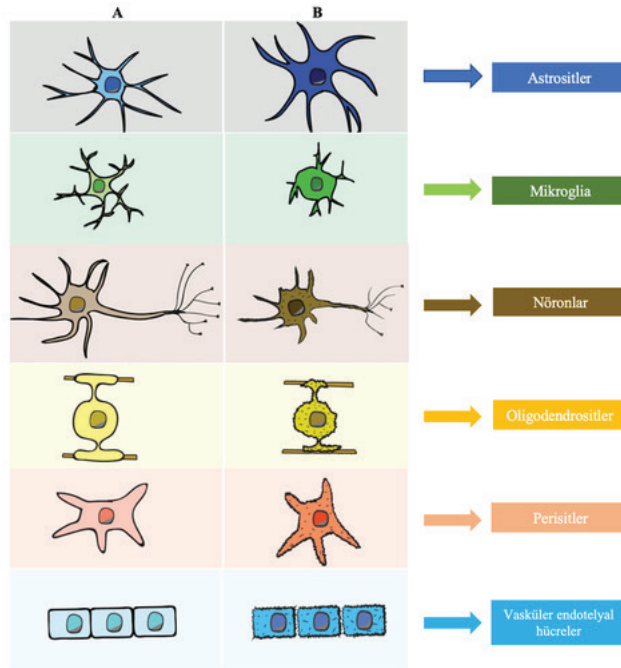
etmekte ve hasarın etkisini azaltabilmektedir. Ancak hastalık ilerlediğinde antioksidan aktivite azalmakta ve bu da AH'nda yüksek oksidatif strese neden olan reaktif türlerin oluşumuna yol açmaktadır. Asetilkolinesteraz aktivitesinde azalma, AH'ndaki komplikasyonları ekleyen aşırı tau proteini ve β -amiloid birikimine bağlı olarak meydana gelmektedir. Beyin hücrelerinde lökotrien sinyal inhibisyonu, nöroinflamasyon ve nörodejenerasyon inhibisyonu ile ilişkilidir ve lökotrien sinyalizasyon sistemini hedeflemek, AH'nın patolojisinin çeşitli yönlerine aracılık edecektir. AH için doğru ve etkili teşhis, ölüm sonrası beyin üzerinde yapılan çalışmalar yoluyla gerçekleştirilmektedir. Şu anda, kan ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) β -amiloid ve tau proteinlerinin seviyelerini kontrol etmek için yeni yollar geliştirilmiştir, ancak bu yollar güvenilir değildir, bu nedenle daha etkili ve güvenilir kontrol sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir [2,14].

Alzheimer olgularında tedavi edici ve önleyici uygun stratejilerin uygulanması, hastalığın ilerlemesini önemli ölçüde geciktirmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve uygun beyinsel/fiziksel aktivite, AH'nın genel görülme sıklığını azaltmaya katkı sağlayabilir. β -Amiloid seviyeleri, tau proteinleri, genetik yatkınlık ile birlikte vasküler değişiklikler ve işitme kaybı AH'nın erken teşhisi için kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomog-

rafisi taraması hastalık tanısının yapılmasında kullanılan tekniklerdir. AH'nın karmaşık doğası nedeniyle, halihazırda güvenilir bir tedavi bulunmakla birlikte, mevcut ilaçlar hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak amacıyla kullanılan mevcut ilaçlar birçok yan etkiye sahiptir. Tıbbi bitkiler ihtiva ettikleri biyoaktif etken maddeler sayesinde, hafıza ve bilişsel yeteneklerin geliştirilmesinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Bitkiler ve sekonder bileşikler; sahip oldukları AChE inhibitör aktiviteleri, antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri, redoks metal şelatlama aktiviteleri, A β agregasyonunu ve hiperfosforilat tau proteinlerinin oluşumunu engelleme kapasiteleri bakımından AH için tedavi edici güce sahiptir. Diğer bir ifade ile, doğal kaynaklar hem aktivite hem de maliyet etkinliği açısından terapötik potansiyele sahip anti-Alzheimer ilaçlarının geliştirilmesi için ciddi bir rezervuardır [11,18].

Fitokimyasalların Nöroprotektif Potansiyelleri

Fitokimyasallar, bitkiler tarafından üretilen nörodegeneratif ve nöropsikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere pek çok hastalığın iyileştirilmesinde kullanılan ve kullanılma potansiyeline sahip önemli biyoaktif bileşiklerdir. Temel fitokimyasal sınıfları arasında polifenoller (flavonoidler, tanenler), ligninler, lignanlar,



Şekil 2. Alzheimer hastalarında beyin hücrelerinde meydana gelen değişimler (Penney ve ark., 2020'den revize edilmiştir). [A: sağlıklı birey, B: Alzheimer hastası birey]

terpenoitler, steroidler ve alkaloidler bulunmaktadır. Kurkumin, apigenin, genistein, ginkgolitler, luteolin, melatonin, naringenin, piperin, kersetin, resveratrol, timokinon, S-allil sistein, okaliptol, silibinin, epigallocateşin galat, rutin, hesperidin, selastrol, protopanaksatriol, viniferin, baikalein, ligustilid, sinomenin ve honokiol sahip oldukları antikolinesteraz ve anti-amiloidjenik aktivitelerinden dolayı Alzheimer hastalığında kullanılan önemli biyoaktif bileşiklerdir [2,6,9,12-16,19-21]. Bu biyoaktif bileşiklere ilişkin kimyasal yapılar Şekil 3'te verilmiştir.

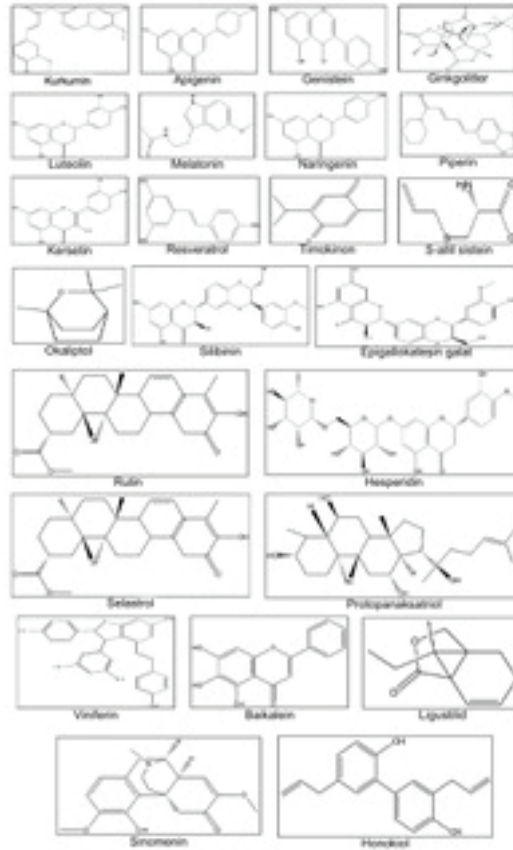
3.1. Flavonoidler

Flavonoidler, kimyasal yapılarına göre 6 gruba ayrılırlar, bunlar: flavanoller, flavanonlar, flavonlar, flavoneller, izoflavonoidler ve antosiyanidinlerdir. Nörodegeneratif hastalıklarda etkili oldukları yapılan çalışmalar sonucu ortaya konmuştur. Çalışmalar flavonoidlerin kan-beyin bariyerini geçebildiklerini ve böylece nörodegeneratif bozuklukların önlenmesinde faydalı olabileceklerini göstermiştir (Şekil 4). Aynı zamanda mirisetin, rutin, fisetin, kateşinler, kersetin, kemferol, siyanidin ve apigenin gibi flavonoidlerin Alzheimer hastalığına karşı etkili oldukları bilinmektedir. Nar, yeşil çay, kırmızı soğan, mango, baget ağacı, ayva, altın başak, yaban mersini, domates, elma, hindiba, üzüm asmaları, tutku çiçeği, beyaz dut, topalak ve

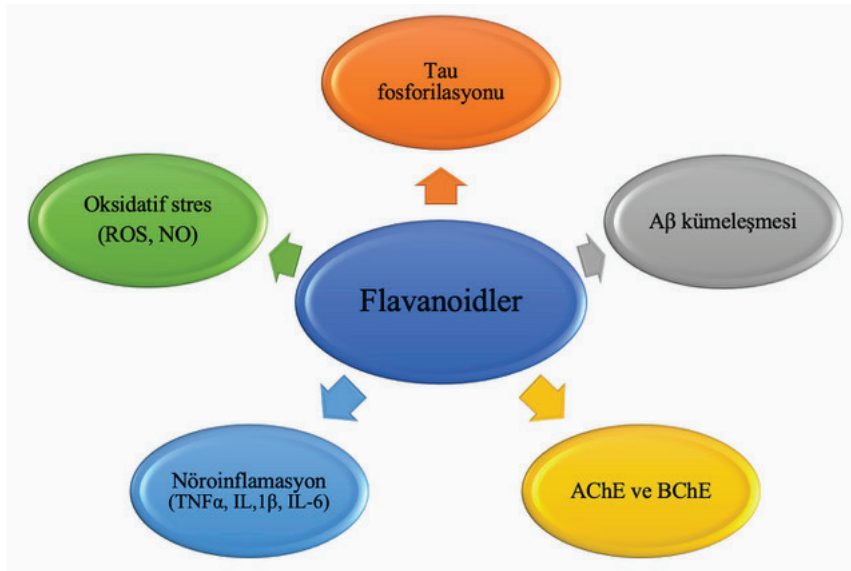
civan perçemi flavonoidler bakımından zengindir [22-24].

3.2. Alkaloidler

Alkaloidler bazik özellikte, azot atomları içeren ve bitkilerde doğal olarak oluşan kompozitlerdir. Genel olarak gerçek alkaloidler, protoalkaloitler ve psödoalkaloitler olmak üzere üç grupta sınıflandırılır. Gerçek alkaloidler ve protoalkaloitler amino asitlerden üretilirken, psödoalkaloitler bu bileşiklerden üretilmez [6,25]. Bu bileşiklerin antikolinesteraz aktivitesi ve farklı pek çok etki mekanizmaları, alkaloidleri Alzheimer hastalığı için potansiyel tıbbi hedef haline getirmektedir. Özellikle, Amariaceae, Buxaceae, Apocynaceae, Papaveraceae, Lycopodiaceae ve Leguminosae bitki familyalarına ait türler AChE üzerinde önemli inhibitör etkiler sergileyen bitkiler olarak belirlenmiştir. Kardelen (*Galanthus woronowii*) soğan kısmından ve çiçeklerinden izole edilen galantamin AChE'ye karşı inhibe edici etkisiyle FDA (U.S. Food and Drug Administration – Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından anti-Alzheimer ilacı olarak onaylanmıştır. Galantamine ek olarak, donepezil ve rivastigminin hafif ila orta derecede Alzheimer hastalarını tedavi etmek için sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Bunlardan, donepezil ve galantamin seçici olarak sadece AChE'yi inhibe ederken; rivastigmin hem AChE hem



Şekil 3. Nörodejeneratif hastalıkların önlenmesinde kullanılan bazı yaygın fitokimyasalların yapıları (Khan ve ark., 2020a'dan revize edilmiştir.)



Şekil 4. Alzheimer hastalığında flavanoitlerin hedefleri

de BChE enzimlerini inhibe edebilen güçlü bir anti-kolinesterazdır [8,9,16,25]. Anti-Alzheimer aktiviteye sahip önemli alkaloid türevleri ve etki mekanizmaları Tablo 1’de özetlenmiştir.

3.3. Tanenler

Tanenler; kimyasal yapılarına ve doğal fonksiyonel gruplarına göre pseudo-tanenler ve gerçek tanenler olmak üzere iki gruba ayrılan polifenolik bileşiklerdir. Gerçek tanenler ise, hidrolize olabilen (hydrolysable) ve kondanse (condensed) tanenler olarak kategorize edilmektedir. Çoğunlukla meyve ve sebzelerde, kırmızı şarapta, kabuklu yemişlerde, baklagillerde, şeftalide, erikte ve kakaoda tanenler bol miktarda bulunurlar. Anti-enflamatuvar, anti-oksidatif, anti-konvülsan, anti-apoptotik, anti-hiperglisemik ve nöroprotektif aktivitelere sahiptirler. Ayrıca hücre metabolizması sırasında üretilen, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inme, Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıklara sebep olan reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin üretimini bloke ederek, redoks homeostazını sağlarlar [13,26]. Tanenlerin genel nöroprotektif kapasiteleri Şekil 5’de gösterilmiştir.

3.3. Terpenoitler

Sekonder bileşiklerden olan terpenler, organik bileşiklerin büyük ve çeşitli bir grubudur. *Panax ginseng*’de bulunan ginsenositler gibi terpenler kapsamlı şekilde çalışılmıştır. Bunun yanı sıra; *Ginkgo biloba* L. bitkisinin ihtiva ettiği ginkgolitler, nöronal hücreleri sinaptik hasardan korumakta ve A β kaynaklı toksisiteye karşı nöronal sağkalımı arttırmaktadır. Diğer bir terpenoit çeşidi olan ve kenevir bitkisinde (*Cannabis sativa*) bulunan kannabinoitler ve kannabi-dioller, hücre ve hayvan modeli çalışmalarında nöroprotektif bileşikler olarak belirlenmiştir [9,27,28]. Farklı terpenoit türevlerinin, AH’nın gelişimsel sürecinde ve önlenmesindeki rolleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Potansiyel Tıbbi Bitkiler

Alzheimer hastalığıyla mücadeleye yönelik çok sayıda terapötik seçenek bulunmaması ve FDA tarafından onaylanan henüz birkaç ilacın geliştirilmiş ve onaylanmış olması nedeniyle; alternatif ver tamamlayıcı nitelikte olabilecek tedavi yaklaşımlarına yönelim söz konusudur. Bu amaçla, AH’nın tedavisinde çeşitli tıbbi bitkiler ve bunlardan elde edilecek etken maddeler oldukça önem arz etmektedir. Yapısal ve fonksiyonel çeşitlilikleri göz önüne alındığında, doğal ürünler bir anti-AH ilacı geliştirmek için olası olan en iyi kaynak olabilir [7,29,30]. Alzheimer hastalığında; proteolitik enzimler için β -amiloid öncü proteinler (APP), apolipoprotein E- (APOE-) ve presenilin- (PSEN1, PSEN2) kodlayan genlerin duplikasyonu veya mutasyonu nedeniyle, yüksek nörofibriler yumaklar ve artan β -amiloid seviyesi söz konusudur. Tıbbi bitkiler ve doğal bileşikler; β -amiloid seviyesini düşürerek, asetilkolinesterazı inhibe ederek, nörojenezi teşvik ederek, ayrıca nöroprotektif, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri artırarak Alzheimer hastalığının gelişim-seyrini ve etkilerini yavaşlatmaktadır [14,15,21].

Hafıza güçlendirici, nöroprotektif ve antikolinesteraz aktiviteye olduğu bilinen bazı bitki türleri şunlardır: *Valeriana officinalis*, *Punica granatum*, *Salvia officinalis*, *Myristica fragrans*, *Centella asiatica*, *Evolvulus alsinoides*, *Bacopa floribunda*, *Angraecum eichlerianum*, *Parquet inanigrescens*, *Cleome gynandra*, *Dalbergia lactea*, *Capsicum frutescens*, *Aframomum melegueta*, *Digitaria debilis*, *Musa sapientum*, *Bryophyllum pinnatum*, *Abrus precatorius*, *Ficus exasperate*, *Dioscorea mangenotiana*, *Jatropha curcas*, *Spondia smombin*, *Capsicum frutescens*, *Cola acuminata*, *Mirabilis jalapa*, *Elaies guineensis*, *Cannabis indica*, *Ipomoea mauritania*, *Bambusa vulgaris*,



Şekil 5. Tanenlerin nöroprotektif etkileri

Tablo 1. Anti-Alzheimer etkili bazı alkaloid türevleri ve etki mekanizmaları

Alkaloidler	Etki mekanizması	Kaynaklar
Rivastigmin	Antikolinesteraz aktivitesine sahiptir. Hastaların depresif ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır.	4,16
Galantamin	AChE inhibitörü olarak kullanılmaktadır. Hastaların sinapslarındaki asetilkolin konsantrasyonunu artırır. Hastaların uyku kalitesini iyileştirmiştir. A β agregasyonunu inhibe etme yeteneği görülmüştür.	9,16,20,25
Morfin	A β toksisitesine karşı koruma sağlamıştır. Nörotoksititeyi zayıflatmıştır.	9,20
Kafein	Uzun süreli hafıza yeteneklerini iyileştirmiştir. A β yükünü ve hafıza bozukluğunu azaltmıştır. Tau fragmanlarını önemli ölçüde azaltmıştır. A β seviyesini düşürmüştür. Oksidatif stres seviyelerini düşürmüştür.	4,16,25
Nikotin	A β fibrillerini parçalayabilme özelliğine sahiptir. BACE-1 ekspresyonunu ve A β seviyesini azaltmıştır. Hafıza ve öğrenme bozukluğunu hafifletmiştir.	16,25
Huperzin A	AChE enziminin inhibe eder. A β birikimine bağlı nörotoksititeyi azaltır. Bilişsel bozuklukları tedavi ettiği görülmüştür.	8,25
Berberin	AChE ve BChE enzimlerini inhibe edici özelliğe sahiptir. A β üretim ve birikim seviyesini azaltmıştır. Tau hiperfosforilasyonunu inhibe etmiştir. Öğrenme eksikliğini azaltmış ve bellek bozukluğunu iyileştirmiştir.	9,20,25

Tablo 2. Anti-Alzheimer etkili bazı terpenoitler ve etki mekanizmaları

Terpenler	Etki mekanizması
Ginsenositler	A β üretimini azaltır. Rg3, A β degradasyonunu teşvik eder. Kemirgenlerin hasarlı yaşlanan beyinlerindeki öğrenme eksikliğini azaltmıştır.
Ginkgolitler	Sinaptofizin kaybıyla değerlendirilen sinaptik hasardan korur ve A β ile indüklenen toksititeye karşı nöronal sağ kalımı artırır. Nöronal hücrelerin apoptotik ölümünü azaltır. Felç dahil olmak üzere A β ile indüklenen olumsuz davranışları hafifletir.
Kannabinoidler ve kannabidioller	AChE'yi inhibe eder. A β agregasyonunun inhibisyonunu azaltır ve ardından A β ile indüklenen toksititeyi azaltır. Oksidatif hasarı azaltır. Nitrik oksit üretimini azaltarak AP ile indüklenen enflamatuvar sinyalleri hafifletir. Davranışsal sirkadiyen bozuklukları azaltır.
Cornel iridoit glikozit	İskemik sıçanlarda nörolojik fonksiyonu arttırmıştır. Hafıza kayıplarını iyileştirir ve hipokampal nöron kaybını azaltır.
Oleanolik asit	Sıçanların kortikal nöronlarında A β tarafından indüklenen nöronal ölümü engeller. A β birikimi kaynaklı oluşan hafıza kaybını iyileştirir.
Kriptotaşininon	Kan-beyin bariyerini geçerek bilişsel aktiviteleri artırır. A β agregasyonunu inhibe ederek nöronal hücre hasarını engeller.
Tenuifolin	A β üretimini azaltır. AChE aktivitesini azaltarak yaşlı farelerde öğrenmeyi ve hafızayı geliştirir.
Ursolik asit	AChE aktivitesini inhibe eder. A β birikiminin neden olduğu oksidatif hasarı azaltır. Mikroglia hücrelerine A β bağlanmasını inhibe ederek proenflamatuvar sitokinlerin ve nörotoksik reaktif oksijen türlerinin üretimini azaltır.

Tablo 3. AH'nın tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler

Bitki ismi	Fitokimyasal içeriği	Kullanılan kısmı / Ekstre	Kaynaklar
Acanthopanax trifoliatum (L.) Voss ve Eleutherococcus senticosus Maxim	Polifenoller, flavonoidler, kafeoilkinik asit ve türevleri	Tüm bitki / su ve etanol ekstreleri	7,20
Acorus calamus L.	Fenolikler, flavonoidler, saponinler, lektinler, seskiterpenoidler, lignanlar ve steroidler	Bitkinin rizom kısmı / metanol ekstresi	7
Allium sativum L.	S-allil sistein	Tüm bitki / farklı ekstreleri	20
Andrographis paniculata (Burm.f.)	Grandiflorik asit, andrografolit, fenolik asitler	Bitkinin yaprak kısmı / etken maddeleri	31
Bacopa monneiri (L.)	Alkaloitler (brahmin, herpestin)	Bitkinin toprak üstü kısmı / etanol ekstresi	6,14
Bauhinia forficata Link, B. Coccinea (Lour)	Polifenoller	Bitkinin yaprak ve dal kısmı / sulu etanol ekstresi	20,32
Copaifera langsdorffii Desf	Terpenoidler ve oleozinler	Bitkinin meyve ve tohum kısmı / etanol, metanol ve sulu ekstreleri	
Buxus papillosa C.K. Schneid	Steroidalkaloitler (büksakarachiamin, sikloprotobuksin, semperviraminol)	Bitkinin yaprak ve kök kısmı / metanol, diklorometan, hekzan ekstreleri	20
Caryocar coriaceum Wittm.	Flavonoidler	Bitkinin meyve kısmı / etanol ekstresi	22
Centella asiatica (L.) Urb.	Asiatikozit ve türevleri, asiatik asit	Tüm bitki / etanol ve su ekstreleri	6,14
Clitoria ternatea L.	Kersetin ve mirisetin ve glikozitleri	Bitkinin yaprak ve kök kısmı / etanol, metanol ve su ekstreleri	20
Convolvulus pluricaulis Choisy	Askorbik asit, flavonoidler, rivastigmin, terpenoidler, steroidler	Bitkinin yaprak kısmı / etanol ekstresi	4,6,20
Coriandrum sativum L.	Petroselinik asit, linalol, yağ asitleri, pinen, terpenoidler	Bitkinin yaprak kısmı ve uçucu yağı / su, etanol ve hidroalkolik ekstreleri	33
Crocus sativus Ten	krosin, krosetin, pikrokrosin ve safranin	Bitkinin stigma ve yaprak kısmı / etanol ve su ekstreleri	4,7,14
Curcuma longa L.	Kurkuminler, flavonoidler, seskiterpenoid türevleri ve fenolikler	Bitkinin rizom kısmı / farklı ekstreleri	6,7,14
Eleutherococcus leucorrhizus var. setchuenensis (Harms) C. B. Shang & J. Y. Huang ve Eleutherococcus sessiliflorus (Rupr. & Maxim.) S. Y. Hu	Eleutherositler	Bitkinin yaprak kısmı / ethanol ve metanol ekstreleri	34,35
Ferula asafoetida H. Karst	Ferulik asit, kumarinler ve terpenoidler	Bitkinin reçinesi / etanol, metanol ve su ekstreleri	7,20
Ficus carica L.	Fenolik asitler, sitosterol ve türevleri	Bitkinin meyve kapuğu (mezokarp) / metanol ve su ekstreleri	36
Ginkgo biloba L.	Terpenler (bilobalid, ginkgolid)	Bitkinin yaprak kısmı / farklı ekstreleri	4,14
Hancornia speciosa Gomes	Flavonoidler, tanenler	Bitkinin meyve kısmı / etanol ekstresi	7

Bitki ismi	Fitokimyasal içeriği	Kullanılan kısmı / Ekstre	Kaynaklar
Lavandula angustifolia Mill.	Linalol, tanenler, linalil asetat, kafur, kumarinler, triterpenler, flavonoidler	Bitkinin toprak üstü kısımları / etanol, metanol, hekzan ve kloroform ekstraları	37
Lawsonia inermis L.	Fitol, psödoefedrin, aspidofraktinin-3-metanol, fenol, 2,6-bis(1,1-dimetiltil)-4-metil, metilkarbamit	Bitkinin yaprak kısmı / etanol, metanol, hekzan ve kloroform ekstraları	38
Lycopodiella cernua (L.) Pic.Serm, Lycopodiella riofrioi (Sodirol) B. Ilg, Lycopodium clavatum f. brevipedunculatum Louis-Marie ve Huperzia selago var. Serrata (Thunb.) L. ve D. Löve	Huperzin A	Tüm bitki / farklı ekstraları	8
Mangifera indica Wall	Flavonoidler, fenoller	Bitkinin yaprak ve gövde kabuk kısımları / su ekstresi	4,14
Mentha piperita L., Salvia longifolia Nutt., Betonica officinalis L., Satureja montana L., Chamaedrys marum Moench, Clerodendrum cephalanthum subsp. montanum (Thomas) Verdc., Teucrium polium L., Thymus vulgaris L.	Karotenoidler, fenolik asitler, rosmarinik asit, klorojenik asit, kafeik asit, ferulik asit, Troloks	Bitkinin toprak üstü kısımları ve yaprak / farklı ekstraları	39
Myracrodruon urundeuva Allemão	Fenoller	Bitkinin yaprak kısmı / metanol ekstresi	4,14
Nigella sativa L.	Timokinon, fenoller	Bitkinin tohum kısmı / farklı ekstraları	40
Nonea micrantha Boiss. & Reut.	Saponinler	Tüm bitki / metanol ekstresi ve farklı fraksiyonları	41
Olea europaea L.	Polifenoller, oleuropein aglikon	Zeytinyağı	20
Panax ginseng C.A. Mey	Ginsenosidler, gintonin	Bitkinin kök kısmı / su ve alkol ekstraları	28
Polygala alba var. tenuifolia S.F.Blake	Lipopolisakkaritler	Bitkinin kök kısmı / etanol ve su ekstraları	4,14
Psidium guajava L.	Linoleik asit	Bitkinin yaprak ve meyve kısımları / metanol, su ve kloroform ekstraları	4,14
Rehmannia glutinosa f. lutea Y.C.Chu & J.F.Li	Katapoller, 5-hidroksimetilfurfural, bacopasaponin	Bitkini kök kısmı / metanol ve hekzan ekstraları	42
Rhodiola rosea L.	Glikozit salidroside	Kök ve rizom kısımları / etanol ekstresi	43
Sarcococca hookeriana Baill	Steroidalkaloidler, saligenamid	Tüm bitki / metanol ve su ekstraları	4,14
Sarcococca saligna Müll.Arg	Steroidalkaloidler	Tüm bitki / etanol ve kloroform ekstraları	4,14
Sargassum sagamianum Yendo ve Sargassum wightii Greville ex J. Agardh	Plastokinonlar, sargachromenol, sargakuinoik asit	Deniz yosunu / farklı ekstraları	44
Saururus chinensis Hort. ex Loudon	Flavonoidler, alkaloidler, α -pinen, sinamik asit, camphene, safrole, β -karyofillen, linalool ve humulen	Tüm bitki / etanol ekstresi	45
Semecarpus anacardium Buch.-Hamis.	Flavonoidler, fenoller	Bitkinin yaprak kısmı / farklı ekstraları	46
Sesamum indicum L.	Sesamin, sesaminol, terpenler, flavonoidler	Bitkinin tohum kısmı / farklı ekstraları	7

Bitki ismi	Fitokimyasal içeriği	Kullanılan kısmı / Ekstre	Kaynaklar
Syagrus romanzoffiana (Cham.) Glassman	Stilbenoitler, flavonoidler, lignanlar, fenoller ve yağ asitleri	Bitkinin yaprak ve meyve kısımları / hidroalkolik ekstresi	47
Thunbergia grandiflora Roxb	İridoitler ve glikozitleri	Bitkinin yaprak kısmı / metanol ve su ekstresi	48
Withania somnifera (L.) Dunal	Sitoindozitler, withaferin	Bitkinin kök kısmı / farklı ekstrereleleri	6,49
Ziziphus jujuba Lam.	Flavonoidler, (izoflavanoitler, kersetin) polisakkaritler, fenolikler, terpenler	Tüm bitki / etanol ve su ekstresi	7

Cordia millenii, *Piper guineense*, *Dioclea sarmentosa*, *Cucumeropsis mannii*, *Eleusine indica*, *Ocimum basilicum*, *Khaya ivorensis*, *Carpolobia alba*, *Carapa procera*, *Entandrophragma utile*, *Xylopiasae thiopica*, *Garcinia kola*, *Theobroma cacao*, *Milicia excels*, *Blighia sapida*, *Baphia nitida*, *Peperomia pellucid*, *Vernonia amygdalina*, *Zea mays*, *Brassica alba*, *Brassica nigra*, *Camellia sinensis*, *Cinchona officinalis*, *Citrus aurantifolia*, *Citrus aurantium*, *Ferula asafoetida*, *Humulus lupulus*, *Juglans regia*, *Juniperus sabina*, *Myristica fragrans*, *Pelargonium graveolens*, *Pistacia vera*, *Punica granatum*, *Rheum officinale*, *Rosa damascena*, *Salix alba*, *Zizyphus vulgaris*, *Juglans regia*, *Cuminum cyminum*, *Ficus religiosa*, *Melissa officinalis*, *Rosmarinus officinalis*, *Piper nigrum*, *Ginkgo biloba*, *Bacopa monnieri*, *Desmodium gangeticum* ve *Emblica officinalis* [3,7,14,20,29]. Farklı etki mekanizmalarıyla, Alzheimer hastalığının gelişimsel sürecinde ve tedavisinde kullanılma potansiyelinde olan nöroprotektif etkili bitki türleri ve içeriğindeki doğal bileşikler Tablo 3'de verilmiştir.

Sonuç ve Öneriler

Alzheimer hastalığı tüm dünyada yaygın olarak gözlenen nörodejeneratif bir hastalıktır. Genetik, moleküler ve hücrel olmak üzere birçok nedenle ilişkili kompleks bir hastalık olduğundan, bu karmaşık yapının içerisinde oluşacak her düğüm hastalığın sebebidir. Bu nedenledir ki, hastalığın seyrini geri dönüştürecek bir tedavi stratejisi henüz geliştirilememiştir; uygulanan stratejiler ise, hastalığın ilerlemesinin durdurulmasına yöneliktir. Bu bağlamda; farmakolojik olarak aktif sekonder bileşikler ihtiva eden tıbbi bitkiler rejenerasyon ve/veya nörodejenerasyonun inhibe edilmesinde, AH'nın tedavisinde ve yönetiminde önemli bir potansiyel sahiptir. Farmakolojik olarak kullanımına yönelik, Anti-Alzheimer etkili şifalı bitkiler ve et-

ken maddeleri ile ilgili yapılacak olan *in vitro*, *in vivo* ve klinik faz denemelerine ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Breijyeh Z, Karaman R: Comprehensive review on Alzheimer's disease: Causes and treatment. *Molecules*. 2020, 25(24): 5789.
- Penney J, Ralvenius WT, Tsai LH: Modeling Alzheimer's disease with iPSC-derived brain cells. *Mol. Psychiatry*. 2020, 25(1): 148-167.
- Akram M, Nawaz A: Effects of medicinal plants on Alzheimer's disease and memory deficits. *Neural. Regen. Res*. 2017, 12(4): 660.
- Khanam S, Vayaravel CA: Medicinal plants effective against Alzheimer's disease: An update. *Int. J. Comp. Adv. Pharmacol*. 2021, 6(1): 22-27.
- Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). Cinsiyete göre Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların sayısı ve oranı. 2020. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Elderly-Statistics-2020-37227>.

6. Rao RV, Descamps O, John V, Bredesen DE: Ayurvedic medicinal plants for Alzheimer's disease: a review. *Alzheimer's Res. Ther.* 2012, 4(3): 1-9.
7. Kamran M, Kousar R, Ullah S, Khan S, Umer MF, Rashid HU, Rehman MU: Taxonomic distribution of medicinal plants for Alzheimer's Disease: a cue to novel drugs. *Int. J. Alzheimer's Dis.* 2020, 1-15.
8. Calderón AI, Simithy-Williams J, Sanchez R, Espinosa A, Valdespino I, Gupta MP: Lycopodiaceae from Panama: a new source of acetylcholinesterase inhibitors. *Nat. Prod. Res.* 2013, 27(4-5): 500-505.
9. Velmurugan BK, Rathinasamy B, Lohanathan BP, Thiyagarajan V, Weng CF: Neuroprotective role of phytochemicals. *Molecules.* 2018, 23(10): 2485.
10. Santos-Neto LLD, De Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P, De Souza GA: The use of herbal medicine in Alzheimer's disease—a systematic review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2006, 3(4): 441-445.
11. Gezici S, Sekeroglu N: Neuroprotective potential and phytochemical composition of acorn fruits. *Ind. Crops Prod.* 2019, 128: 13-17.
12. Hussain G, Huang J, Rasul A, Anwar H, Imran A, Maqbool J, Sun T: Putative roles of plant-derived tannins in neurodegenerative and neuropsychiatry disorders: An updated review. *Molecules.* 2019, 24(12): 2213.
13. Gregory J, Vengalasetti YV, Bredesen DE, Rao RV: Neuroprotective herbs for the management of Alzheimer's disease. *Biomolecules.* 2021, 11(4): 543.
14. Williamson J, Goldman J, Marder KS: Genetic aspects of Alzheimer disease. *The Neurologist.* 2009, 15(2): 80.
15. Konrath EL, Passos CDS, Klein-Júnior LC, Henriques AT: Alkaloids as a source of potential anticholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Pharm. Pharmacol.* 2013, 65(12): 1701-1725.
16. Cooper EL, Ma MJ: Alzheimer Disease: Clues from traditional and complementary medicine. *J Tradit Complement. Med.* 2017, 7(4): 380-385.
17. Calfio C, Gonzalez A, Singh SK, Rojo LE, Maccioni RB: The emerging role of nutraceuticals and phytochemicals in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2020, 77: 33-51
18. Dall'Acqua S: Plant-derived acetylcholinesterase inhibitory alkaloids for the treatment of Alzheimer's disease. *Botanics: Target. Ther.* 2013, 3: 19-28.
19. Gezici S: Cancer preventive and neuroprotective potentials of red hulls, kernels and oleo-gum resins from Pistachio. *Int. J. Agric. Envir. Food. Sci.* 2019, 3(3): 137-143.
20. Khan A, Jahan S, Imtiyaz Z, Alshahrani S, Antar Makeen H, Mohammed Alshehri B, Rehman MU: Neuroprotection: Targeting multiple pathways by naturally occurring phytochemicals. *Biomed.* 2020a, 8(8): 284.
21. Amat-ur-Rasool H, Ahmed M, Hasnain S, Carter WG: Anti-Cholinesterase Combination Drug Therapy as a Potential Treatment for Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2021, 11(2): 184.
22. Alves DR, Maia de Moraes S, Tomiotto-Pellissier F, Miranda-Sapla MM, Vasconcelos FR, Silva INGD, Freire FDOC: Flavonoid composition and biological activities of ethanol extracts of *Caryocar coriaceum* Wittm., a native plant from Caatinga biome. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2017.
23. Khan H, Ullah H, Aschner M, Cheang WS, Akkol EK: Neuroprotective effects of quercetin in Alzheimer's disease. *Biomolecules.* 2020b, 10(1): 59.
24. Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, Jaremko M: Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. *Molecules.* 2020, 25(22): 5243.
25. Dey P, Kundu A, Kumar A, Gupta M, Lee BM, Bhakta T, Kim, HS: Analysis of alkaloids (indole alkaloids, isoquinoline alkaloids, tropane alkaloids). In *Recent advances in natural products analysis.* Elsevier. 2020, 505-567.
26. Giacoppo S, Soundara Rajan T, Bramanti P, Mazzon E: Natural phytochemicals in the treatment and prevention of dementia: An overview. *Molecules.* 2016, 21(4): 518.
27. Yoo KY, Park SY: Terpenoids as potential anti-Alzheimer's disease therapeutics. *Molecules.* 2012, 17(3): 3524-3538.
28. Rajabian A, Rameshrad M, Hosseinzadeh H: Therapeutic potential of *Panax ginseng* and its constituents, ginsenosides and gintonin, in neurological and neurodegenerative disorders: a patent review. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2019, 29(1): 55-72.
29. Perry EK, Pickering AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS: Medicinal plants and Alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 1999, 51(5): 527-534.
30. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA: Alzheimer disease. *Disease-a-month: DM.* 2010, 56(9), 484.
31. Panche AN, Chandra S, Diwan AD: Multi-target β -protease inhibitors from *Andrographis paniculata*: *in silico* and *in vitro* studies. *Plants.* 2019, 8(7): 231.
32. De Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA: Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. *Quimica Nova.* 2016, 39(1): 63-80.
33. Cioanca O, Hritcu L, Mihasan M, Trifan A, Hancianu M: Inhalation of coriander volatile oil increased anxiolytic-antidepressant-like behaviors and decreased oxidative status in beta-amyloid (1-42) rat model of Alzheimer's disease. *Physiol. Behav.* 2014, 131, 68-74.

34. Choi BW, Lee HS, Shin HC, Lee B.H: Multifunctional activity of polyphenolic compounds associated with a potential for Alzheimer's disease therapy from *Ecklonia cava*. *Phytother. Res.* 2015, 29(4): 549-553.
35. Załuski D, Kuźniewski R: *In vitro* anti-AChE, anti-BuChE, and antioxidant activity of 12 extracts of *Eleutherococcus* species. *Oxid Med Cell Longev.* 2016, 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4135135>.
36. Khojah H, Edrada-Ebel R: P43 the isolation and purification of bioactive metabolites from *Ficus carica* and their neuroprotective effects in Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* 2017, 139: 140.
37. Oskouie AA, Yekta RF, Tavirani MR, Kashani MS, Goshadrou F: *Lavandula angustifolia* effects on rat models of Alzheimer's disease through the investigation of serum metabolic features using NMR metabolomics. *Avicenna J. Med. Biotech.* 2018, 10(2): 83.
38. Mir NT, Saleem U, Anwar F, Ahmad B, Ullah I, Hira S, Ayaz M: *Lawsonia inermis* markedly improves cognitive functions in animal models and modulate oxidative stress markers in the brain. *Medicina.* 2019, 55(5): 192.
39. Vladimir-Knežević S, Blažeković B, Kindl M, Vradić J, Lower-Nedza AD, Brantner AH: Acetylcholinesterase inhibitory, antioxidant and phytochemical properties of selected medicinal plants of the Lamiaceae family. *Molecules.* 2014, 19(1): 767-782.
40. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Muzio MR, Vitale A, Cuomo A: Dissecting the Potential Roles of *Nigella sativa* and its Constituent Thymoquinone on the Prevention and on the Progression of Alzheimer's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 2018, 10: 16.
41. Imran M, Ullah F, Ayaz M, Sadiq A, Shah MR, Jan MS, Ullah F: Anticholinesterase and antioxidant potentials of *Nonea micrantha* Bioss. & Reut along with GC-MS analysis. *BMC Complement. Altern. Med.* 2017, 17(1): 1-12.
42. Howes MJR, Fang R, Houghton PJ: Effect of Chinese herbal medicine on Alzheimer's disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 2017, 135: 29-56.
43. Zhang X, Wang X, Hu X, Chu X, Li X, Han F: Neuroprotective effects of a *Rhodiola crenulata* extract on amyloid- β peptides (A β 1-42)-induced cognitive deficits in rat models of Alzheimer's disease. *Phytomed.* 2019, 57: 331-338.
44. Choi BW, Ryu G, Park SH, Kim ES, Shin J, Roh SS, Lee BH: Anticholinesterase activity of plastoquinones from *Sargassum sagamianum*: lead compounds for Alzheimer's disease therapy. *Phytother. Res.* 2007, 21(5): 423-426.
45. Kim BW, Koppula S, Park SY, Hwang JW, Park PJ, Lim JH, Choi DK: Attenuation of inflammatory-mediated neurotoxicity by *Saururus chinensis* extract in LPS-induced BV-2 microglia cells via regulation of NF- κ B signaling and anti-oxidant properties. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014, 14(1): 1-10.
46. Sobhani R, Pal AK, Bhattacharjee A, Mitra S, Aguan K: Screening indigenous medicinal plants of Northeast India for Their anti-alzheimer's properties. *Pharmacogn. Mag.* 2017, 9(1).
47. El-Hawary SS, Fathy FI, Sleem AA, Morsy FA, Khadar MS, Mansour MK: Anticholinesterase activity and metabolite profiling of *Syagrus romanzoffiana* (Cham.) Glassman leaves and fruits via UPLC-QTOF-PDA-MS. *Nat. Prod. Res.* 2021, 35(10): 1671-1675.
48. Uddin MJ, Alam MN, Biswas K, Rahman MA: *In vitro* anti-oxidative and cholinesterase inhibitory properties of *Thunbergia grandiflora* leaf extract. *Cogent Food Agric.* 2016, 2(1): 1256929.
49. Sehgal N, Gupta A, Valli RK, Joshi SD, Mills JT, Hamel E, Ravindranath V: *Withania somnifera* reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012, 109(9): 3510-3515.